

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The version of the following full text has not yet been defined or was untraceable and may differ from the publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/91443>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-06 and may be subject to change.

Hersenen op de vlucht: het angstige brein in actie

INAUGURELE REDE DOOR PROF. DR. KARIN ROELOFS

Radboud Universiteit Nijmegen



INAUGURELE REDE

PROF. DR. KARIN ROELOFS



Lang niet alle patiënten met psychiatrische stoornissen hebben baat bij hun behandeling. Behandelingen worden meestal geselecteerd op basis van een traditionele psychiatrische diagnose, zonder rekening te houden met individuele verschillen in onderliggende mechanismen. Het is een van de grootste uitdagingen

voor de experimentele psychopathologie om op basis van psychologische en neurobiologische kenmerken te voorspellen welke mensen baat hebben bij welke therapeutische interventies.

Prof. Karin Roelofs pleit voor een bredere integratie van de klinische psychologie met de experimentele psychologie en de neurobiologische wetenschappen. In haar inaugurele rede illustreert ze dit belang aan de hand van onderzoek naar neurale en hormonale verstoringen bij sociale angst en angstgedrag. Het opsporen en integreren van psychologische en neurobiologische mechanismen is essentieel om risicofactoren voor psychopathologie eerder te kunnen opsporen en efficiënter te kunnen behandelen.

Karin Roelofs (1972) studeerde klinische en neuropsychologie aan de Radboud Universiteit en promoveerde in 2002 cum laude op onderzoek naar stress en psychogene verlammingen. Van 2002 tot 2011 werkte ze als universitair (hoofd)docent aan de Universiteit Leiden. Ze ontving verschillende subsidies voor haar onderzoek, waaronder een Veni- en Vidi-beurs van de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO). Sinds november 2010 is Karin Roelofs hoogleraar Experimentele Psychopathologie aan het Behavioural Science Institute van de Radboud Universiteit Nijmegen. Haar onderzoeksgroep Experimental Psychopathology and Affective Neuroscience (EPAN) richt zich in het bijzonder op de psychologische en neurobiologische achtergronden van sociaal emotionele stoornissen, zoals sociale angst en psychopathie. Voor meer informatie zie: www.roelofs-epan.nl

Radboud Universiteit Nijmegen



HERSENEN OP DE VLUCHT: HET ANGSTIGE BREIN IN ACTIE

Hersenen op de vlucht: het angstige brein in actie

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de Experimentele psychopathologie aan de Faculteit der Sociale Wetenschappen van de Radboud Universiteit Nijmegen op vrijdag 20 januari 2012

door Karin Roelofs

Vormgeving en opmaak: Nies en Partners bno, Nijmegen
Fotografie omslag: Bert Beelen
Drukwerk: Van Eck & Oosterink

ISBN 978-90-818707-0-2

© Prof. dr. Karin Roelofs, Nijmegen, 2012

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar worden gemaakt middels druk, fotokopie, microfilm, geluidsband of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de copyrighthouder.

*Mijnheer de rector magnificus,
zeer gewaardeerde toehoorders,*

Deze feestelijke middag zou een geheel andere wending krijgen als de rector magnificus na het raadplegen van een trillende smartphone zou opstaan en me iets in het oor zou fluisteren, waarop ik u zou vragen om rustig te blijven zitten en vooral niet in paniek te raken daar immers bekend is dat hulptroepen onderweg zijn. Terwijl ik u uitleg dat er vermoedelijk een drevoudige aanslag heeft plaatsgevonden op de Radboud Universiteit, waarbij het bestuursgebouw doelwit nummer 1 was en de Erasmustoren op instorten staat, valt het licht uit. Er zijn vermoedelijk indringers in dit gebouw en de hoofduitgang is geblokkeerd. Het advies is om rustig in gebogen houding te blijven zitten en om schoenen met hoge hakken te verwijderen.

Nu lijkt het onwaarschijnlijk, zo'n terroristische aanslag in deze rustig ogende universiteitsstad in het oosten des lands. Desalniettemin zullen uw hersenen u in staat van paraatheid brengen.

In verhoogd waakzame toestand zult u thans bewegingsloos gespitst zijn op elke aanvullende bron van informatie. Uw hartslag zal dalen en u bent hyperalert. Afhankelijk van uw genetische opmaak en eerdere ervaringen in het leven, zult u gedurende enige tijd doodstil blijven zitten. U vraagt zich pijlsnel af wat te doen en maakt, al dan niet bewust, een risicoanalyse van de verschillende opties. Wegduiken? Of erop af voor het te laat is? Acht u de kans groot dat een van beide opties tot resultaat zal leiden, dan zal uw lichaam zich voorbereiden op de actie, uw hartslag gaat omhoog, het bloed gaat weer naar uw ledematen en enkelen onder u zullen naar de uitgang rennen. Anderen zullen geneigd zijn weg te duiken achter de rug van hun buurman of buurvrouw. Deze reacties noemen we *fight-or-flight*-reacties. Sommige mensen blijven echter bewegingsloos, alsof de dood reeds ingetreden is. Gelukkig is er echter ook een categorie van mensen die al deze actietendensen weet te onderdrukken en koelbloedig een systematische reddingsactie op touw zet.

Totaal verschillende reactiepatronen, elk met een geheel andere uitwerking. Analyses van verklaringen van overlevenden van elf beroemde rampen, waaronder het vergaan van de veerboot Estonia in 1994, maakten dat op dramatische wijze duidelijk (Leach, 2004). Ongeveer 15 procent van de slachtoffers ging doelgericht en efficiënt te werk, redden niet alleen hun eigen leven maar zetten hele reddingsoperaties op touw. De overgrote meerderheid, zo'n 70 procent van de slachtoffers viel terug op inefficiënte *flight-fight*-reacties. Deze groep ondernam ook actie, zij het met name door paniek gedreven en niet altijd even efficiënt. De overige 15 procent bleef volgens ooggetuigen in totaal bevroren lichaamshouding zitten. Deze laatste groep heeft de laagste overlevingskansen en is ook het moeilijkst te redden in dergelijke situaties. De volgende getuigenverklaringen illustreren dit op treffende wijze:

‘..veel mensen waren passief en stijf, ondanks redelijke mogelijkheden om te ontsnappen... het is duidelijk dat veel vertraging tijdens de evacuaties veroorzaakt werd door freezing... Verscheidene mensen bleven stilzitten in hun stoel totdat ze opgingen in vlammen..’

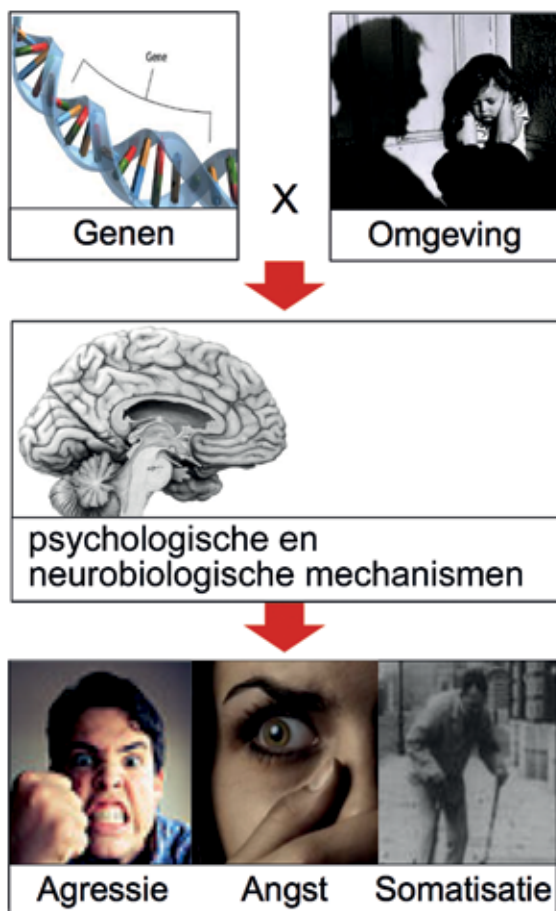
Fragmenten van getuigenverklaringen (Leach, 2004)

Wellicht vraagt u zich nu af tot welke categorie u behoort. Echter onderzoek heeft uitgewezen dat mensen slechte inschatters zijn van hun eigen neigingen. Zo is het maar de vraag of de brandweerman die thuis zit vanwege nachtmerries, angsten en andere post-traumatische stressklachten van te voren kon bedenken dat hij zou bevroren bij het aanzicht van verbrande lichamen. Waarschijnlijk niet.

Freeze-fight-flight-fright-reacties zijn heel basale reacties, die we in vrijwel alle diersoorten aantreffen. Ze zijn over het algemeen heel nuttig, ze vormen de basis voor een snelle stressreactie en vergroten daarmee de kans op overleving in bedreigende situaties. Echter sommige mensen hebben chronisch last van deze reacties, ook als er geen acuut gevaar is. Bijvoorbeeld, in mensen met een agressieve stoornis wordt de *fight*-respons al door de kleinste uitdaging geactiveerd en is de aanval ingezet voor ze er erg in hebben. Aan de andere kant van het spectrum zien we mensen met een sociale angststoornis. Deze mensen zijn juist chronisch geneigd om sociale *triggers* te vermijden; ze kijken bijvoorbeeld weg of bevroren als iemand ze aanspreekt. Sterke *freeze*-reacties zien we ook in mensen die een trauma hebben meegemaakt. En in sommige gevallen gaat *freeze* zelfs over in *fright*, een langer durende vorm van lichamelijke immobiliteit, zoals we in extreme mate kunnen waarnemen bij mensen met psychogene verlammingen. Tezamen worden deze defensieve reacties ook wel aangeduid als de *freeze-fight-flight-fright*-keten (Bracha ea, 2004).

Wat doet de experimentele psychopathologie nu met deze klachten en bijbehorende stressreacties? De experimentele psychopathologie onderzoekt de fundamenteën van deze psychische klachten door middel van het toepassen van technieken uit de experimentele psychologie. We onderzoeken welke mechanismen psychopathologie veroorzaken, in stand houden, en kunnen beïnvloeden.

Het is bekend dat genetische factoren een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van psychopathologie. Maar voor psychische klachten, zoals de genoemde sociale angst en agressiegerelateerde klachten, is het onmogelijk om ze alleen op basis van genetische factoren te verklaren. Omgevingsfactoren zoals stress hebben een grote invloed op de wijze waarop de genen hun werk doen (Yehuda ea, 2009). Dieronderzoek heeft bijvoorbeeld aangetoond dat stress tijdens de zwangerschap gevolgen kan hebben voor de latere stressgevoeligheid van het dier (Seckl en Holmes, 2007). Door stress komen bij de moeder hormonen vrij, zoals cortisol en testosteron en blootstelling hieraan in de baarmoeder kan al invloed op latere *freeze*-, *fight*- en *flight*-gedragingen. Ook bij mensen zijn er aanwijzingen dat prenatale blootstelling aan deze hormonen invloed kan hebben op latere stressreacties (Bergman ea, 2010; Brand ea, 2006). Daarom bestuderen we de



Figuur 1. De invloed van gen-omgevingsinteracties op psychiatrische klachten en hun onderliggende psychologische en neurobiologische mechanismen.

samenwerking, ofwel interactie, tussen genetische en omgevingsfactoren (zie figuur 1). Maar zelfs dan is het moeilijk om het complex aan klachten, die deel uitmaken van een psychiatrische stoornis, direct te verklaren. Het is precies om die reden dat wij ons richten op een tussenlaag van onderliggende psychologische en neurobiologische *mechanismen* die de klachten verklaren en in stand houden (zie figuur 1). Zo onderzoeken we bijvoorbeeld hoe steroïde hormonen als cortisol en testosteron de aansturing van *freeze-flight-flight-fright*-gedragingen in de hersenen beïnvloeden.

WAAROM IS ONDERZOEK NAAR DEZE ONDERLIGGENDE MECHANISMEN ZO BELANGRIJK?

Niet alle patiënten hebben baat bij de huidige psychologische en farmacologische behandelingen. In de huidige praktijk wordt de behandeling geselecteerd op basis van clusters van symptomen. We hanteren hierbij de DSM (APA,

1994), een Diagnostisch en Statistisch Handboek dat psychiatrische stoornissen classificeert, zonder rekening te houden met de onderliggende mechanismen. Mensen zijn echter allemaal verschillend en die verschillen in onderliggende mechanismen zouden wel eens de belangrijkste reden kunnen zijn waarom patiënten met dezelfde diagnose zo verschillend kunnen reageren op dezelfde behandeling. Zo ervaart de ene persoon angsten omdat de emotiekernen in de hersenen overgevoelig zijn, terwijl de andere persoon juist een probleem heeft in het op tijd remmen van angstgedrag vanuit controle-

gebieden in de hersenen. Dergelijke verschillen in onderliggende mechanismen kunnen relevant zijn voor vrijwel alle angststoornissen en geven mogelijk meer aanknopingspunten voor behandeling dan de specifieke DSM-diagnose. Zo kan het in het eerste geval relevant zijn om eerst in te zetten op angstremmende medicatie terwijl het laatste geval mogelijk beter af is met een cognitieve gedragstherapie gericht op het verhogen van de cognitieve controle. Een ander voorbeeld betreft de gevoeligheid van het stresssysteem dat cortisol aanmaakt. Inzicht in de stressgevoeligheid kan uiterst relevant zijn voor het bepalen van het optimale stressniveau bij cognitieve gedragstherapieën. Echter de gevoeligheid van het stresssysteem dat cortisol aanmaakt vertoont amper samenhang met de diagnostische categorie waartoe iemand behoort. Het vertoont wel samenhang met transdiagnostische factoren als het al dan niet meegemaakt hebben van een trauma in de jeugd, ongeacht of een patiënt nou een sociale fobie, een post traumatische stressstoornis of depressie heeft (Heim ea, 2000; Bremner ea, 2003; Elzinga ea, 2009). Mijn stelling is dat behandelingen in de huidige praktijk te eenzijdig worden geselecteerd op basis van de psychiatrische diagnose en te weinig op basis van de onderliggende mechanismen.

IS DIT EEN PROBLEEM?

Voor bepaalde stoornissen is dit een groot probleem. Laten we het voorbeeld nemen van de sociale fobie. Tot 50 procent van de mensen met een sociale fobie profiteert onvoldoende van onze huidige psychologische en farmacologische behandelingen (Hoffman en Bogels, 2006). En in het geval van succes, valt 40 procent binnen 8 jaar al weer terug (Yonkers ea, 2003). Dit is zwaar voor het individu en drukt ook nog eens enorm op de maatschappij. Tezamen vormen de angststoornissen een enorme kostenpost in Europa, hoger dan de ziekte van Parkinson, hersenbloeding of niet aangeboren hersenletsel (Gustavson ea, 2011). De getallen voor agressiegerelateerde stoornissen liggen naar verwachting nog hoger.

Maar er is hoop. Binnen de experimentele psychopathologie heeft de afgelopen jaren veel onderzoek plaatsgevonden naar onderliggende mechanismen bij psychiatrische klachten. Onderzoek naar cognitieve factoren, zoals de rol van negatieve gedachten, heeft geleid tot succesvolle cognitieve gedragstherapieën voor angststoornissen. Gangbare angststoornissen, zoals de paniekstoornis die in de jaren zeventig nog grotendeels als onbehandelbaar werd beschouwd, zijn nu goed te behandelen, vaak in minder dan tien therapieessies. Op het gebied van sociaal-emotionele klachten, zoals sociale angst en agressie is echter nog veel winst te behalen. Sociaal-emotionele klachten hebben vaak al een vroege start. Zo zijn systematische observaties van *freeze-* en *flight-*reacties bij baby's al voorspellend voor de ontwikkeling van sociale angst (Chronis-Tuscano ea, 2009) en hebben zowel sociale angst als agressiegerelateerde stoornissen een sterkere biologische verankering in motivationele en hormonale systemen dan bijvoorbeeld de paniekstoornis (Hermans, van Honk, 2006).

Geachte toehoorders, hier ligt dus een enorme uitdaging voor de experimentele psychopathologie. Het is, zeker in deze tijden van forse bezuinigingen binnen de geestelijke gezondheidszorg, essentieel om efficiënte behandelingen voor psychopathologie te ontwikkelen en beter te kunnen voorspellen wie baat heeft bij welke behandelingen. Ik ben dan ook verheugd over het feit dat de Radboud Universiteit Nijmegen een structurele leerstoel Experimentele psychopathologie in het leven heeft geroepen. Met genoegen laat ik u vandaag kennismaken met dit vakgebied en onze speerpunten daarbinnen. Ik zal beargumenteren dat we los van psychiatrische classificaties, juist op *transdiagnostische en dimensionele wijze*, onderzoek moeten doen naar de *onderliggende mechanismen* van psychopathologie als we onze behandelingen beter willen gaan afstemmen op onze patiënten. Daarnaast zal ik laten zien dat automatische *gedragingen*, zoals *freeze-flight-flight-fright*-reacties een belangrijk in standhoudend mechanisme vormen van psychopathologie. Laat ik in dat kader beginnen met een citaat van William James:

‘De waarneming van lichamelijke veranderingen is de emotie.’... ‘we voelen ons verdrietig omdat we huilen, boos omdat we slaan, angstig omdat we trillen, en het is niet zo dat we huilen, slaan of trillen omdat we verdrietig, boos of angstig zijn...’

(James, 1884, 188-205).

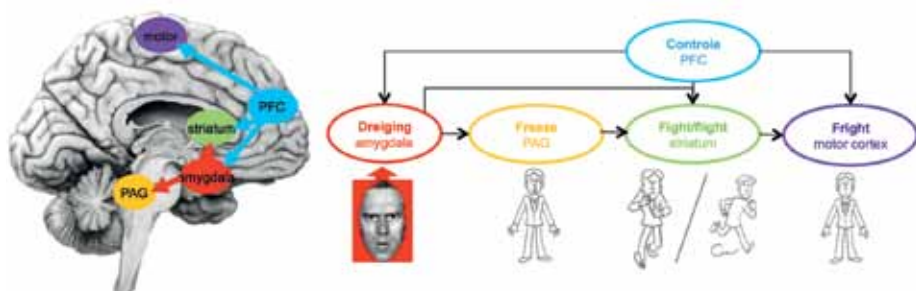
In dezelfde lijn, beargumenteerde Nico Frijda (1986) in zijn beroemde boek *De Emoties* dat als we iets naars zien, we automatisch geneigd zijn ervan weg te bewegen terwijl als we iets aantrekkelijks zien we er naar toe neigen. Emotionele stimuli roepen direct een actietendens op en de waarneming van die actietendens bij onszelf vormt de basis van wat we voelen. Hoewel deze mooie theorie al oud is en het al lang bekend is dat basale actietendensen als *freeze-flight-flight-fright* een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van angst en agressie bij dieren (Blanchard ea, 2011), zijn deze gedragingen nog nauwelijks onderzocht bij mensen. Er liggen op dit vlak dan ook verschillende uitdagingen voor de experimentele psychopathologie. Op de eerste plaats is het de vraag hoe we *freeze-flight-flight-fright*-neigingen *objectief* kunnen meten in mensen. Op de tweede plaats ligt er de uitdaging om patronen in *freeze-flight-flight-fright*-sequenties te vinden die *voorspellende waarde* hebben voor psychopathologie. Als we defensieve reacties kunnen vinden die voorspellend zijn voor psychopathologie, helpt dat om bepaalde kwetsbaarheden al in een vroeg stadium op te sporen. Dan is het vervolgens de vraag of we deze defensieve reacties *direct kunnen beïnvloeden*. Tenslotte, onderzoeken we welke *oorzakelijke factoren* mogelijk een rol spelen.

Graag vertel ik u hoe ik deze uitdagingen wil aanpakken binnen mijn leeropdracht. Maar eerst ga ik in op wat er nu precies gebeurt tijdens de *freeze-flight-flight-fright*-reacties. Wat gebeurt er in onze hersenen? Wat gebeurt er in ons lichaam? Vervolgens zal ik systematisch de verschillende componenten van deze defensieve reacties met u door nemen. Aan de hand van verschillende voorbeelden van psychopathologie, zal ik ze in

omgekeerde volgorde met u doornemen. Ik begin met *fright*, een chronische vorm van *freeze*, die we bij mensen met psychogene verlamningsverschijnselen zien. Dan bespreek ik de rol van *flight* en *fight* bij sociale angst en agressieve stoornissen. Tenslotte, bespreek ik *freeze* en de mogelijke rol hiervan bij posttraumatische stressklachten.

DE FREEZE-FIGHT-FLIGHT-FRIGHT-KETEN IN DE HERSENEN

Wat gebeurt er nu als u plotseling aan gevaar wordt blootgesteld? Als uw hersenen gevaar detecteren, zullen de emotiekernen, ofwel de amygdala, direct signalen sturen naar de hersenstam om uw lichaam in verhoogde staat van paraatheid te brengen (zie figuur 2). Zoals gezegd, daalt de hartslag en een lichamelijke immobiliteit treedt in. Tijdens deze zogenaamde *freeze*-toestand bent u zeer gespist op signalen uit de omgeving en maakt u al dan niet bewust een risicoanalyse. Zal ik vluchten? Wat zijn mijn kansen? Zal ik erop af gaan? Als duidelijk wordt hoe en wanneer te handelen, bijvoorbeeld als het gevaar dichterbij komt, gaat uw hartslag omhoog en bereidt het lichaam zich pijlsnel voor op handelen. De amygdala stuurt signalen naar het striatum dat *fight*- en *flight*-reacties daadwerkelijk in gang zet. Het is de taak van de prefrontale cortex om deze basale *freeze*-*fight*-*flight*-reacties te reguleren en te remmen als het gevaar geweken is. Echter wanneer de risicotaxatie geen oplossing biedt, kan het systeem overgaan tot *fright*, een soort verlengde *freeze*-reactie die uren kan aanhouden en in verband wordt gebracht met verhoogde kans op posttraumatische stressklachten. Deze toestand wordt ook wel een frontale cataplexie genoemd (Fuster, 1997) en wordt geobserveerd als er te veel in plaats van te weinig cognitieve controle over bewegingen plaatsvindt door de prefrontale cortex. In het hiernavolgende illustreer ik deze mechanismen aan de hand van drie voorbeelden, te beginnen met een voorbeeld van *fright*.



Figuur 2. De *freeze*-*fight*-*flight*-*fright*-keten, een hersenmodel

PFC = prefrontale cortex; PAG = hersenstamgebied de periaqueductal gray.

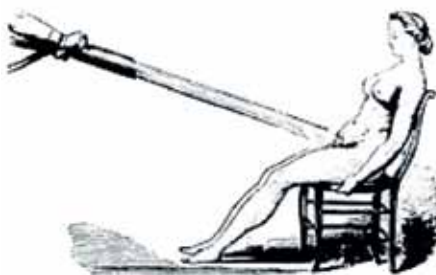
DE PSYCHOGENE VERLAMMING, EEN EXTREEM VOORBEELD VAN FRIGHT

Wellicht het meest extreme voorbeeld van *fright* is de psychogene verlamming. Sommige mensen hebben verlamningsverschijnselen of spierzwakten zonder dat daarvoor een lichamelijke oorzaak gevonden kan worden. Vaak worden patiënten met deze klachten aangemeld bij een neuroloog. Echter, uitgebreid neurologische onderzoek wijst niet op een organische afwijking die de klachten zou kunnen verklaren, zoals een hersentumor of een hersenbloeding. De klachten worden daarom ook wel pseudoneurologische klachten genoemd.

Vroeger werden deze klachten toegeschreven aan hysterie, een oud Grieks woord voor baarmoeder. Plato was al geïnteresseerd in deze klachten en beschreef in dit kader hoe de baarmoeder van een vrouw kon gaan ronddolen in haar lichaam en op verschillende plekken de doorgang belemmerde en de ergste ongemakken veroorzaakte. Tot 1910 beschouwde men hysterie als een typische vrouwenkwaal en gebrek aan empirische toetsing leidde tot de meest vreemdsoortige behandeltechnieken waaronder de baarmoederdouche waarmee vrouwen werden 'schoongespoeld'.



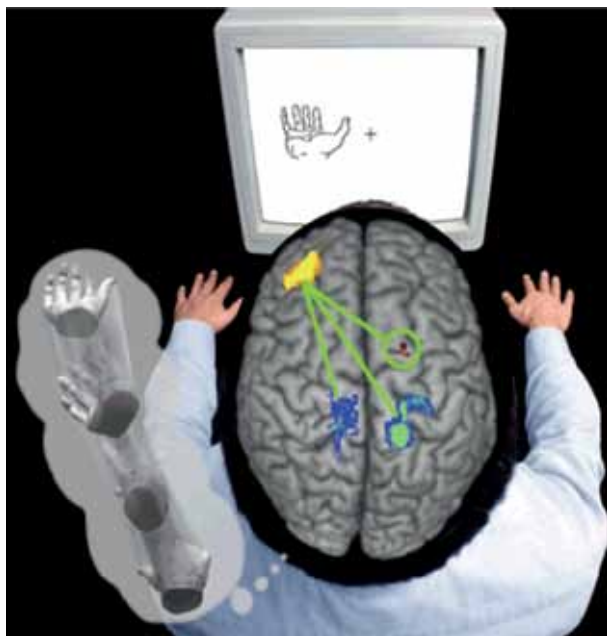
Figuur 3. De psychogene verlamming



Figuur 4. Water massage treatment for hysteria. 1860

Hier kwam verandering in toen in de Eerste Wereldoorlog het fenomeen shellshock op schrijnende wijze duidelijk maakte dat stress ook bij mannen tot verlammingen en coördinatiestoornissen kan leiden. Er kwamen verhalen naar buiten over frontsoldaten die midden in de loopgravenstrijd met het geweer in de aanslag ineens niet meer konden bewegen. Stress kon dus ook bij mannen tot *fright* leiden.

De psychogene verlamming is een typisch voorbeeld van een stoornis waarbij er te weinig onderzoek is gedaan naar onderliggende mechanismen. Nu kun je mensen met een verlamming ook moeilijk vragen om hun hand te bewegen. Maar dankzij een slim paradigma uit de experimentele psychologie waarbij we niet échte maar mentale bewegingen uitlokten (Zie figuur 5 -Parsons ea, 1998), konden we vaststellen dat mensen met een psychogene verlamming overmatig veel zelfgerichte aandacht hebben bij mentale bewegingen met hun aangedane ledemaat en dat frontale controlegebieden op een afwijkende wijze de motorische en sensorische gebieden in de hersenen aansturen (De Lange ea, 2010). Patiënten konden overigens prima de experimentele taak oplossen door in gedachten hun handen te draaien. Hieruit hadden we dus kunnen afleiden dat er aan de cognitieve aansturing van bewegingen niet veel mankeert. Echter analyse van de hersenactiviteit bracht ons op het spoor van een overmatige aandachtsfocus tijdens het uitvoeren van bewegingen die de klachten mogelijk in stand houdt.

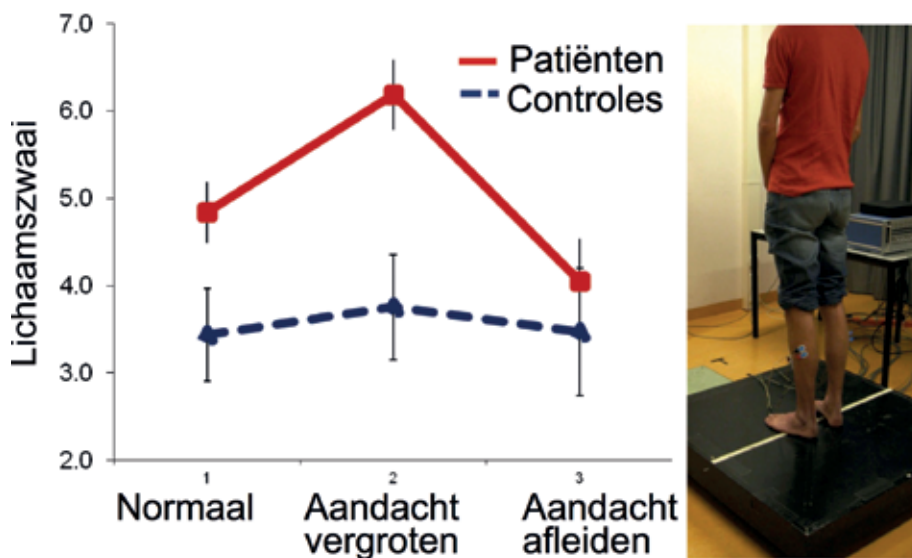


Figuur 5. Een mentale rotatietaak waarbij mensen aan moeten geven of het plaatje op het scherm een linker of een rechter hand afbeeldt. Deze taak lokt impliciet mentale bewegingen uit. Patiënten met een psychogene verlamming aan één hand lieten verhoogde activiteit in frontale controle gebieden zien toen ze mentale bewegingen maakten met hun verlamde hand, in vergelijking met hun gezonde hand. Bovendien werkt de frontale cortex anders samen met motorische en sensorische gebieden bij mentale bewegingen met de aangedane hand (de Lange ea, 2010).

Inderdaad zien we bij patiënten met psychogene bewegingsklachten dat als we op impliciete wijze de aandacht op hun lichaam vergoten, de klachten verergeren en wanneer we de aandacht afleiden de klachten verminderen (Kempe ea, in prep – zie figuur 6).

Dat wil niet zeggen dat de patiënten de klachten opzettelijk veroorzaken. Er zijn zelfs grote verschillen gevonden in neurale activiteit tussen mensen met psychogene verlammingen en mensen die de klachten moesten nabootsen (Spence ea, 2000). Inmiddels is bij meerdere pseudoneurologische klachten aangetoond dat stress en stresshormonen tot veranderingen in de frontale aandachtsfuncties leiden (Bakvis ea, 2010; 2011; Kanaan ea, 2007). Deze bevindingen ondersteunen de idee dat verhoogde aandachtsfocus tijdens stress tot een gedragsinhibitie of *fright* kan leiden (Roelofs ea, 2007).

Ik heb dit voorbeeld van de psychogene verlamming om drie redenen gegeven. Op de eerste plaats illustreert het hoe we binnen de experimentele psychopathologie mechanismen onderzoeken die ten grondslag liggen aan psychische klachten. In dit geval illustreerde ik een zoektocht naar in stand houdende factoren zoals verhoogde



Figuur 6. Experimentele taak waarbij we impliciet de aandacht op het eigen lichaam verhoogden en verlaagden. Bij staan met ogen dicht is aandacht op de sensaties uit het eigen lichaam nodig om de houding te reguleren. Dit verhoogde de aandacht op het eigen lichaam en leidde tot sterkere afwijkingen in de lichaamszwaai in patiënten met psychogene motorische klachten. Afleiding van de aandacht door een rekentaak leidde tot een sterke reductie van de lichaamszwaai, tot een niveau vergelijkbaar met gezonde controle proefpersonen (Kempe ea, in prep).

aandachtsfocus op bewegingen. Op de tweede plaats laat het zien hoe hersenonderzoek ons op het spoor bracht van dit onderliggende mechanisme. Op de derde plaats hebben deze bevindingen een directe implicatie voor de behandeling. In de huidige praktijk komen patiënten met een psychogene verlamming vaak in de revalidatie terecht waar bewegingen direct getraind worden. Echter onze bevindingen laten zien dat hoe harder ze proberen te bewegen hoe slechter het gaat. Momenteel onderzoeken we dan ook het effect van methoden waarmee we bewegingen juist impliciet of indirect kunnen uitlokken en trainen bij deze patiënten.

Tot zover mijn toelichting op *fright*. Nu zijn er ook psychische klachten waar niet een *te veel* maar juist een *te weinig* aan controle over automatische actietendensen een rol speelt. Dat zal ik in het hiernavolgende illustreren aan de hand van onderzoek naar *fight-flight*-gedragingen bij sociaal emotionele stoornissen zoals sociale angst en agressie-gerelateerde stoornissen.

FIGHT-FLIGHT-REACTIES EN HUN ROL BIJ SOCIALE ANGST EN AGRESSIE

Sociaal emotionele klachten, zoals sociale angst en agressie hangen samen met sterke *fight-flight*-neigingen. Zo zijn sociaal angstige mensen geneigd sociale uitdaging uit de weg te gaan en zijn agressieve mensen juist geneigd sociale uitdaging toe te naderen.

Dieronderzoek wijst uit dat een disbalans in *fight-flight*-reacties al vroeg kan ontstaan en een voorspeller is voor angst en agressie op latere leeftijd (Blanchard ea, 2011). Vreemd genoeg zijn deze basale *fight-flight*-reacties nog nauwelijks objectief gemeten bij mensen.

Eerste pogingen om *fight-flight*-neigingen te meten vonden plaats bij angststoornissen. Patiënten met een sociale angststoornis zijn uitermate bang voor negatieve evaluaties door anderen. Dus als iemand boos naar ze kijkt zouden *freeze*- en *flight*-reacties acuut moeten worden geactiveerd.

Recent zijn er veel inspanningen geweest om deze primaire actietendensen impliciet te meten. Immers, wat zou een patiënt met een sociale fobie antwoorden als een onderzoeker aan diegene een foto laat zien van een lachende dame en vraagt wat ze van deze dame vindt? Dan geeft de patiënt – aardig als hij/zij is – te kennen de persoon op de foto wel te mogen en er – op navraag – best een keer mee uit te willen. Echter toen mijn gewaardeerde collega's Rinck en Becker dezelfde foto vervolgens in een reactietijdentaak gebruikten, waarbij de motivatie ten opzichte van deze persoon *impliciet* gemeten werd, zagen ze een heel ander patroon. De patiënt duwde het plaatje zo snel mogelijk van zich af. Ze liet een duidelijke *flight*-reactie zien die niet bepaald duidt op een behoefte aan contact (Heuer ea, 2007).

Kortom er zitten problemen aan het gebruik van zelfrapportage vragenlijsten als we de daadwerkelijke actietendensen van mensen op betrouwbare wijze in kaart willen brengen. In de experimentele psychopathologie maken we dan ook zo veel mogelijk gebruik van impliciete taken. Wij maken bijvoorbeeld veel gebruik van een sociale

approach-avoidance-taak waarbij mensen plaatjes van boze en blij gezichten toenaderen of vermijden door ze met een joystick naar zich toe te trekken of van zich af te duwen.

Gezonde mensen zijn geneigd om blij gezichten snel naar zich toe te trekken en boze gezichten snel van zich af te duwen. Echter als ze het tegenovergestelde moeten doen en hun automatische neiging om boze gezichten weg te duwen moeten remmen om dat boze gezicht vervolgens naar zich toe te trekken, zien we dat dat extra tijd kost. Bovendien moeten frontale controlegebieden in de hersenen dan harder werken (Roelofs ea, 2009; Volman ea, 2011b). Patiënten met een sociale fobie laten op deze taken een heel sterke neiging zien om boze gezichten weg te duwen en hebben, anders dan agressieve mensen, zoals criminele psychopaten, moeite met het naar zich toetrekken van een boos gezicht (Heuer ea, 2007; von Borries, submitted).

KUNNEN WE DERGELIJKE BASALE ACTIETENDENSEN NU RECHTSTREEKS BEÏNVLOEDEN?

We weten dat vermijdingsgedrag een van de belangrijkste in stand houdende factoren bij de sociale angststoornis vormt (Kimbrel, 2008). Immers zo lang de angstpatiënt vermijdt kan de angst niet uitdoven en kan hij niet leren dat hij niet meteen wordt afgewezen als hij iemand aankijkt of iets zegt. Het is dan ook ons ultieme doel om na te gaan of we deze basale *fight-flight*-neigingen direct kunnen beïnvloeden. Recent zijn pogingen ondernomen met directe manipulaties van de hersenactiviteit, met het toedienen van hormonen en met een gedragstraining.

Als we de activiteit in frontale controlegebieden bijvoorbeeld door magnetische stimulatie direct remmen, zien we dat mensen hun automatische *fight-flight*-neigingen niet meer goed kunnen onderdrukken (Volman ea, 2011a). Ze worden impulsief. Dit onderzoek levert causaal bewijs voor de rol van de frontale controlegebieden bij het reguleren van automatische sociale gedragingen. In vervolgonderzoek moeten we nagaan of we met directe neurale stimulatie de controle over sociale actietendensen ook kunnen *verhogen* zodat mensen met angstige en agressieve klachten *meer* controle kunnen krijgen over hun automatische acties.

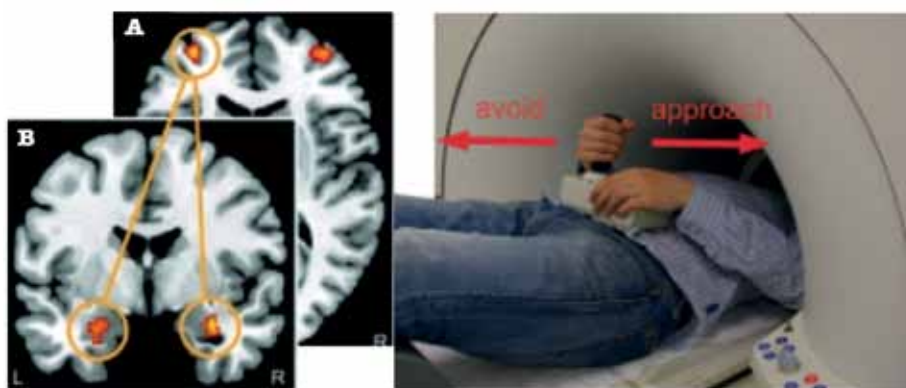
Op de tweede plaats weten we dat het hormoon testosteron een belangrijke rol speelt bij het reguleren van sociaal emotioneel gedrag, zowel in dieren als in mensen (Sapolsky, 1990). Bij patiënten met een sociale angststoornis zijn verlaagde testosteronspiegels geconstateerd (Giltay ea, in press). Bovendien zien we dat testosteron de samenwerking tussen frontale controlegebieden en de emotiekernen in de hersenen beïnvloedt wanneer mensen hun sociale actietendensen moeten controleren (zie figuur 7 – Volman ea, 2011b). Daarom besloten we na te gaan of directe testosterontoeiening sociaal vermijdingsgedrag kan verminderen en vonden dat testosteron inderdaad de vermijding van boze gezichten aanmerkelijk verminderde en dat mensen boze gezichten zelfs gingen toenaderen (Enter ea, in prep). Deze bevinding laat zien dat ook hormoon-toedieningen *fight-flight*-reacties direct kunnen beïnvloeden; een kleine dosis testosteron

stimuleert acuut sociaal toenaderingsgedrag. Toekomstig onderzoek moet uitwijzen of dit therapieën kan ondersteunen.

Tenslotte laten recente onderzoeken zien dat directe *approach-avoidance*-training kan helpen bij het terugdringen van psychopathologie. Een zeer recente studie van collega Wiers liet indrukwekkende effecten zien van het hertrainen van automatische actietendensen bij alcoholverslaafden. Met behulp van de *approach-avoidance*-taakopstelling moesten alcoholverslaafden plaatsjes van alcoholhoudende dranken van zich wegduwen met een joystick. Dit had niet alleen effect op korte termijn. Op lange termijn, werd terugval bij deze patiënten significant verminderd (Wiers ea, 2011). Het is een uitdaging voor de toekomst om na te gaan of dergelijke directe gedragstraining ook bij sociale angst en agressie kan worden toegepast.

Dit zijn drie voorbeelden van directe manipulaties van basale *fight-flight*-tendensen. Het gaat hier natuurlijk om experimentele methoden die nog niet rijp zijn om als therapie in te zetten maar die, gezien de sterke effecten, mogelijk een ingrediënt kunnen gaan vormen voor toekomstige meer efficiënte behandelingen die direct aangrijpen op onderliggende mechanismen bij sociaal-emotionele stoornissen.

Nu ik heb geïllustreerd hoe we *fright* en *fight-flight* bij verschillende stoornissen kunnen meten en beïnvloeden, rest mij de wellicht meest boeiende component van de *freeze-fight-flight-fright*-keten, de *freeze*-reactie.

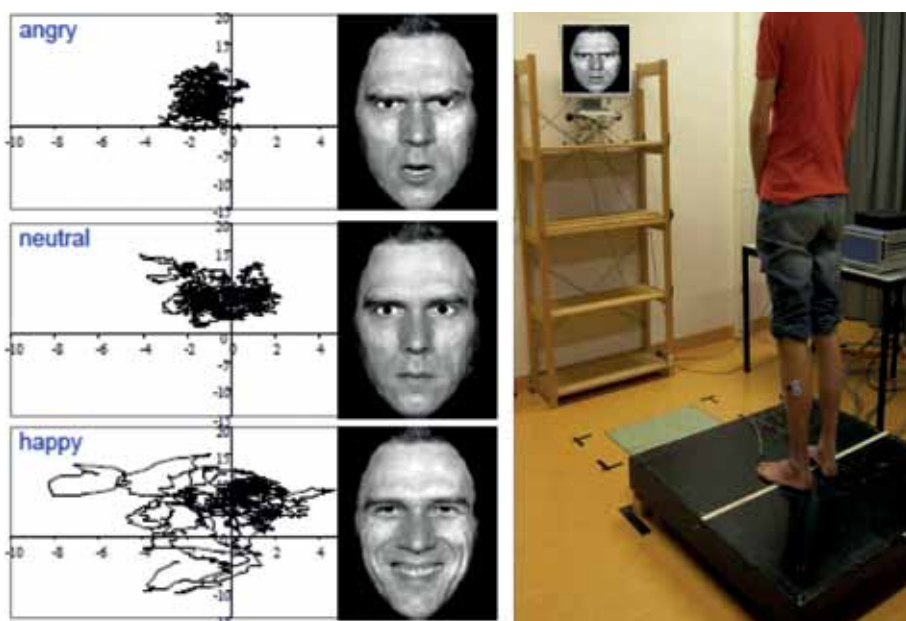


Figuur 7. Testosteron beïnvloedt de wijze waarop sociaal emotioneel gedrag wordt gereguleerd. Mensen met lage testosteronniveaus activeren frontale controlegebieden (A) meer dan mensen met hoge testosteronniveaus als ze een plaatje van een boos gezicht naar zich toe moeten trekken met een joystick tijdens de sociale *approach-avoidance* taak. Bovendien laten ze een andere samenwerking zien tussen de frontale cortex en de emotiekernen (amygdala -B) zien (Volman ea, 2011b).

FREEZE, ADAPTIEF OF NIET?

Veel van het hedendaagse stressonderzoek in mensen is gebaseerd op diermodellen. In die diermodellen is de *freeze*-reactie de belangrijkste uitkomstmaat. *Freeze* is gedefinieerd als een lichamelijke immobiliteit die gepaard gaat met een hartslagdaling. Voor de mensen onder u die een kat hebben is het een bekend fenomeen. Net als u na het eindeloze en soms pijnlijke kat-en-muisspel denkt dat de muis aan een hartinfarct is overleden, probeert hij na een lange schijndood ineens te ontsnappen! Blijkbaar was het dier in een *freeze*-toestand en ziet hij nu zijn kans schoon. In dierexperimenteel onderzoek wordt gemeten hoe lang de rat of muis stil zit als maat voor stress. Dieren die in hun eerste levensdagen al een traumatische ervaring hebben meegemaakt, hebben tot lang daarna nog verhoogde cortisolniveaus en verlengde *freeze*-reacties (Nunez ea, 1996). Tot voor kort waren er echter geen methoden voorhanden om *freeze* objectief in mensen te meten.

Door gebruik te maken van een balansplatform (zie figuur 8) konden we onlangs vaststellen dat sociale dreiging bij mensen ook *freeze* kan uitlokken. We zagen een



Figuur 8. Sociale dreiging lokt *freeze*-reacties uit bij mensen. Het zien van boze gezichten leidt tot een vermindering in lichaamszwaai en hartslag (Roelofs ea, 2010). Het plaatje toont de lichaamszwaai (in millimeters) van een proefpersoon die op een balansplatform staat terwijl zij naar een boos, neutraal of blij gezicht kijkt.

vermindering in de lichaamsswaai en in de hartslag als we boze, in vergelijking tot blijde en neutrale, gezichten lieten zien aan gezonde vrouwen (Roelofs ea, 2010).

Wat is nu het belang van het objectief meten van zo'n *freeze*-reactie in mensen? Op de eerste plaats maakt het mogelijk om waardevolle theorieën uit dieronderzoek direct te vertalen naar humaan onderzoek. Bovendien zou *freeze* tijdens het meemaken van een trauma de kans op posttraumatische stressklachten vergroten (Bovin, Marx, 2011). Onlangs vonden we dat mensen die psychische trauma's hebben meegemaakt sterkere *freeze*-reacties laten zien (Hagenaars ea, in press). Het verheugt me dan ook zeer dat Muriel Hagenaars, die onlangs universitair docent werd bij onze groep, een Venibeurs ontving om de rol van *freeze* bij het ontwikkelen van posttraumatische stressklachten verder te onderzoeken.

Na deze illustratie van hoe wij psychologische en neurobiologische aspecten van *freeze-fight-flight-flight*-neigingen trachten te meten en direct trachten te beïnvloeden, vertel ik u graag waar onze onderzoeksgroep Experimental Psychopathology and Affective Neuroscience ofwel EPAN, zich de komende jaren mee bezig gaat houden.

DE TOEKOMST

Binnen mijn leeropdracht stel ik mij tot doel om door middel van fundamenteel onderzoek klinische toepassingen te bevorderen. Ik hanteer daarbij drie speerpunten.

Allereerst pleit ik voor een *transdiagnostische* aanpak waarbij we ons minder laten leiden door traditionele psychiatrische DSM-IV-categorieën maar juist op een meer dimensionele manier, dus over stoornissen heen, op zoek gaan naar individuele psychologische en neurobiologische indicatoren voor psychopathologie. Mijs inziens zou toepassing van deze transdiagnostische aanpak niet beperkt moeten blijven tot onderzoek naar de fundamenteen van psychopathologie maar ook tot de alledaagse praktijk van psychodiagnostiek en behandelindicatie moeten behoren. In mijn leeropdracht zal ik hieraan een bijdrage leveren door het stimuleren van onderzoek en onderwijs op het gebied van een dergelijke transdiagnostische aanpak.

Op de tweede plaats pleit ik hierbij voor een *brede integratie* van de klinische psychologie met kennis vanuit de experimentele psychologie en de neurobiologische wetenschappen. Er zijn tegenwoordig geluiden dat we de psychologie uit handen van de neurowetenschappen moeten redden. Ik zou het tegendeel willen beweren. Het toepassen van beeldvormende technieken in de klinische psychologie kan soms zeer behulpzaam zijn om mechanistische theorieën te valideren. Ook kan het nieuwe theorieën inspireren, zoals in het voorbeeld van de psychogene verlamming het geval was. Ik ben dan ook zeer verheugd over het feit dat ik bij mijn aanstelling bij het Behavioural Science Institute een nieuw balanslab heb kunnen inrichten, waar we sinds kort balansmetingen kunnen combineren met het registreren van hersenactiviteit. Hierdoor kunnen we met een nauwkeurige timing nagaan wanneer mensen overgaan van *freeze*- naar actieve *fight-flight*-gedragingen. Tevens kunnen we nagaan hoe deze mechanismen verstoord

zijn bij verschillende vormen van psychopathologie en hoe we ze op gerichte wijze kunnen beïnvloeden. Daarnaast ben ik zeer verheugd over de nauwe samenwerking met het Donders Centre for Cognitive Neuroimaging (DCCN), waar we in korte tijd al vijf grote multidisciplinaire projecten hebben kunnen starten.

Op de derde plaats acht ik het van belang objectief meetbaar *gedrag* te bestuderen. De klinische psychologie heeft zich in de afgelopen decennia met name gericht op de rol van cognities en emoties bij verschillende vormen van psychopathologie. De rol van gedrag en automatische actietendensen is daarbij onderbelicht gebleven.

WAT DOEN WE MET DE OPGEDANE KENNIS?

Allereerst acht ik het van groot belang om opgedane fundamentele kennis in te zetten ten behoeve van de *vroege detectie* van risicofactoren voor psychopathologie. Dankzij unieke nationale en lokale samenwerkingsverbanden met bijvoorbeeld de Nederlandse Studie voor Angst en Depressie (NESDA) en de Nijmegen Longitudinale Studie (NLS) kunnen we de ontwikkeling en voorspellende waarde van defensieve gedragingen onderzoeken in studies, waarin gezonde mensen en patiënten voor een langere tijd worden gevolgd. Zo onderzoeken we samen met collegae Riksen-Walraven en Smeekens de psychologische en neurobiologische correlaten van defensieve reacties in adolescenten in een kritische overgangsfase in hun leven, namelijk tussen het 14^e en 17^e levensjaar, wanneer angstsymptomen en vooral agressieve symptomen tot uiting komen. Dergelijk onderzoek stelt ons in staat om na te gaan of we de ontwikkeling van sociale angst en agressieve gedragingen inderdaad kunnen voorspellen aan de hand van basale *freeze-flight-fight-neigingen*.

Op de tweede plaats is het belangrijk om de toepassing van experimentele interventies *in de praktijk* te toetsen. Binnen de stichting NijCare zitten wij maandelijks met grote zorginstellingen als ProPersona, en het Academisch Centrum Sociale Wetenschappen Nijmegen (ACSW) om de tafel om wetenschappelijk onderzoek en de praktijk dichter bij elkaar te brengen. Dit maakt het mogelijk om behandelingen die nu nog in een experimenteel stadium zijn, zoals bijvoorbeeld testosterontoeiening bij patiënten met een sociale fobie, te toetsen op hun bruikbaarheid in de praktijk. Omgekeerd maken dergelijke samenwerkingsverbanden het mogelijk om belangrijke vragen vanuit de praktijk te vertalen naar wetenschappelijk onderzoek.

Tenslotte is het voor de wetenschap een uitdaging om de maatschappelijke implicaties expliciet te maken. Zo onderzoeken we momenteel bijvoorbeeld samen met collega's van de Pompestichting in opdracht van het Ministerie van Veiligheid en Justitie de rol van *freeze-flight-flight-fright-mechanismen* bij niet alleen slachtoffers maar ook daders van geweld. Mogelijk kan onderzoek naar basale *freeze-flight-flight-fright-neigingen* helpen om vast te stellen of interventies bij geweldplegers met agressieve stoornissen ook daadwerkelijk ingrijpen op impliciete actietendensen en zijn we in de toekomst beter in staat om terugval van geweldplegers beter te voorspellen.

Het is een illusie om te veronderstellen dat sociaal motivationele stoornissen ooit voor 100 procent behandelbaar zijn. Maar vanuit de experimentele psychopathologie worden momenteel veelbelovende paden gebaad, niet alleen op het gebied van controle over automatische actietendensen maar ook op het gebied van aandachtprocessen, geheugen, en emotieregulatie. En opnieuw bemoedigd door het gegeven dat de paniekstoornis in de jaren zeventig nog als vrijwel onbehandelbaar werd beschouwd, terwijl hij heden ten dage succesvol behandeld kan worden, durf ik te voorspellen dat er ook bij vele andere psychische klachten, zoals sociaal-motivationele klachten, stemmingsklachten en somatisatie, nog veel winst te behalen is.

TOT SLOT

Tot zo ver het wetenschappelijk inhoudelijke deel van deze inaugurele rede. U heeft inmiddels ruim een half uur de tijd gehad om na te denken over hoe u zou reageren in levensbedreigende omstandigheden. Ik heb tijdens de voorbereiding van mijn oratie wat langer de tijd gehad hierover na te denken en laat ik een kleine onthulling doen. Toen mijn dierbare partner Igor ooit met zijn voet in een pin van 2,5 centimeter stapte, ging hij zitten en vroeg aan mij 'Karin kun je me helpen?' Hij trok wit weg. Ik zat met mijn broer aan de telefoon. Ik deed niets. Ik hing de telefoon niet op, ik liep niet naar Igor toe, ik deed werkelijk niets... Uiteindelijk trok Igor de pin er uit en viel terstond flauw. Pas toen kwam ik in actie.

Kortom ik kan maar beter geen brandweervrouw of soldaat worden. Wel accepteer ik met genoegen mijn leeropdracht om dergelijke afwijkingen nader te bestuderen en wie weet vinden we ooit een oplossing voor mensen die de overlevingskansen van zichzelf en – erger nog – alle betrokkenen significant reduceren.

Graag wil ik de mij nog resterende woorden gebruiken om een aantal mensen te bedanken.

DANKWOORD

Ik ben gedurende mijn wetenschappelijke carrière steeds door toponderzoekers begeleid en omringd. Alle collega's nationaal en internationaal, waarmee ik de afgelopen jaren zo prettig heb samengewerkt wil ik bedanken. In het bijzonder mijn oud-collega's uit Leiden en nieuwe collega's in Nijmegen. Een aantal mensen noem ik kort bij naam.

Allereerst wil ik de Radboud Universiteit Nijmegen bedanken voor het in mij gestelde vertrouwen: het college van bestuur; Hetty Deckers, de decaan van de faculteit; Michiel Kompier, directeur van het Behavioural Science Institute (BSI); Daniel Wigboldus, directeur van het onderwijsinstituut Psychologie en Eni Becker, hoofd van de programmagroep Experimental Psychopathology and Treatment (EPT).

Kees Hoogduin was mijn promotor en grote inspirator op het gebied van psychogene verlammingen. Kees ik ben je ongelooflijk dankbaar voor alle kansen die je me hebt

geboden en ik ben trots dat ik jou mag opvolgen. Gerard van Galen was mijn tweede promotor en hij wist me als geen ander te boeien voor de relatie tussen stress en motoriek.

Mijn copromotoren Ger Keijsers en Gérard Näring en andere geweldige nieuwe en oud collega's van de programmagroep EPT, het is hartverwarmend hoe jullie me na tien jaar weer ontvangen.

Na mijn promotie was het Philip Spinhoven die mij de kans gaf om in een eerste echte baan aan de slag te gaan in Leiden. Philip, jouw integriteit en onuitputtelijke vertrouwen vormden een onmisbare basis voor mijn wetenschappelijke carrière. Ik ben blij dat we blijven samenwerken binnen NESDA, het 'Leiden Family Lab' en vele andere projecten!

Bernet Elzinga, tien jaar zaten we naast elkaar en ik denk dat er maar weinig kamergenoten zijn die tegelijk hun Veni- en Vidibeurzen binnenhalen. Volgens mij vormen we een schoolvoorbeeld van hoe vruchtbaar een open samenwerking in de wetenschap kan zijn.

Dorien Enter, Henk Cremers, Inge Volman, Jacobien van Peer, Patricia Bakvis, Verena Ly, jullie zijn/waren top-AiO's. De nieuwe UD's Muriel Hagenaars en Inge Volman, fantastisch om met jullie en alle andere leden van ons EPAN-lab (Experimental Psychopathology and Affective Neuroscience) samen te werken. Dat geldt ook voor sparring partners Ivan Toni en Roshan Cools en alle andere dierbare collega's van het Donders Centre for Cognitive Neuroimaging (DCCN).

Tenslotte wil ik al mijn familie en vrienden bedanken, zij vormen het onmisbare tegenwicht in mijn niet-wetenschappelijke leven.

Papa en mama, dankzij jullie sta ik hier. Mama de filosoof en papa de empirist met zijn gekke proefjes waarbij mijn haren letterlijk overeind gingen staan. Jullie onuitputtelijke vertrouwen en steun is van onschatbare betekenis. Maar Monique, jij was degene die vond dat ik toch maar moest gaan studeren in plaats van me op te geven voor een creatieve HBO-opleiding.

Tenslotte wil ik mijn gezin bedanken. Igor, ik ben je eindeloos dankbaar voor je liefde en rotsvaste steun. Jouw avontuurlijke en relativerende levenshouding maken het leven tot een feest. Dat feest is helemaal compleet met Tobias en Mila, de liefste en de beste freezers van de hele wereld. Laten we nog vaak de standbeelddans doen!

Ik heb gezegd.

REFERENTIES

- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). Washington DC, American Psychiatric Association.
- Azevedo TM, Volchan E, Imbiriba LA, Rodrigues EC, Oliveira JM, Oliveira LF, Lutterbach LG, Vargas CD (2005). A freezing-like posture to pictures of mutilation. *Psychophysiology*. 42:255-260
- Bakvis P, Spinhoven P, Giltay EJ, Kuyk J, Edelbroek PM, Zitman FG, Roelofs K. (2010). Basal hypercortisolism and trauma in patients with psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia*. 51(5):752-759
- Bakvis P, Spinhoven P, Putman P, Zitman FG, Roelofs K. (2010). The effect of stress induction on working memory in patients with psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav*. 19(3):448-454
- Bergman K, Glover V, Sarkar P, Abbott DH, O'Connor TG. (2010). In utero cortisol and testosterone exposure and fear reactivity in infancy. *Horm Behav*. 57(3):306-312
- Blanchard DC, Griebel G, Pobbe R, Blanchard RJ. (2011). Risk assessment as an evolved threat detection and analysis process. *Neurosci Biobehav Rev*. 35(4):991-998
- Bovin MJ, Marx BP (2011) The importance of the peritraumatic experience in defining traumatic stress. *Psychol Bull*. 137:47-67
- Bracha HS, Ralston TC, Matsukawa JM, Williams AE, Bracha AS. (2004). Does 'fight or flight' need updating? *Psychosomatics*. 45(5):448-449
- Brand SR, Engel SM, Canfield RL, Yehuda R. (2006). The effect of maternal PTSD following in utero trauma exposure on behavior and temperament in the 9-month-old infant. *Ann N Y Acad Sci*. 1071:454-458
- Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, Adil J, Khan S, Nazeer A, Afzal N, Elzinga B, Schmahl C, McGlashan T, Anderson G, Heninger G, Southwick SM, Charney DS (2003). Cortisol response to a cognitive stress challenge in posttraumatic stress disorder (PTSD) related to childhood abuse. *Psychoneuroendocrinology* 28:733-750
- Chronis-Tuscano A, Degnan KA, Pine DS, Perez-Edgar K, Henderson HA, Diaz Y, Raggi VL, Fox NA. (2009). Stable early maternal report of behavioral inhibition predicts lifetime social anxiety disorder in adolescence. *J Am Acad Adolesc Psych*. 48:928-935
- de Lange FP, Toni I, Roelofs K. (2010). Altered connectivity between prefrontal and sensorimotor cortex in conversion paralysis. *Neuropsychologia*. 48(6):1782-1788.
- Elzinga BM, Spinhoven P, Berretty EW, de Jong P, Roelofs K. (2010). The role of childhood abuse in HPA-axis reactivity in Social Anxiety Disorder: A pilot study. *Biological Psych*. 83:1-6
- Enter D, Spinhoven P, Roelofs K. Testosterone facilitates social approach behavior. Manuscript in preparation.
- Frijda NH (1987). *The Emotions*. Studies in Emotion and Social Interaction. UK, Cambridge University Press, 544p
- Fuster JM (1997). *The prefrontal cortex*. Anatomy, Physiology, and Neuropsychology of the frontal lobe. NY, Lippincott.
- Giltay E, Enter D, Zitman F, Penninx B, van Pelt J, Spinhoven P, Roelofs K (In Press). Salivary testosterone: associations with anxiety disorders, and antidepressant use in a large cohort study, *J Psychosom Res*.
- Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, Allgulander C, Alonso J, Beghi E, et al. (2011). Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*. 21(10):718-779

- Hagenaars MA, Stins JF, Roelofs K. (In Press). Aversive life events enhance human freezing responses. *J Exp Psychol Gen.*
- Heim C, Newport DJ, Heit S, Graham YP, Wilcox M, Bonsall R, et al. 2000. Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *J Am. Med. Ass.* 284:592-597
- Hermans EJ, van Honk J. 2006. Toward a framework for defective emotion processing in social phobia. *Cogn Neuropsychiatry.* 11(3):307-331
- Heuer K, Rinck M, Becker ES. (2007). Avoidance of emotional facial expressions in social anxiety: The Approach-Avoidance Task. *Behav Res Ther.* 45(12):2990-3001
- Hofmann SG, Bogels SM (2006). Recent Advances in the Treatment of Social Phobia: Introduction to the Special Issue. *Journal of Cognitive Psychotherapy: An International Quarterly.* 20:3-5
- James W. 1884. 'What Is an Emotion?' *Mind.* 9, no. 34: 188-205
- Kanaan RA, Craig TK, Wessely SC, David AS (2007). Imaging repressed memories in motor conversion disorder. *Psychosom Med.* 69(2):202-205
- Kempe, L., Stins, J., Hagenaars, M., Roelofs, K. (manuscript in preparation). The role of attention in conversion disorder.
- Kimbrel NA. (2008). A model of the development and maintenance of generalized social phobia. *Clinical Psychology Review.* 28(4):592-612
- Knickmeyer R, Baron-Cohen S, Raggatt P, Taylor K. (2005). Foetal testosterone, social relationships, and restricted interests in children. *J Child Psychol Psychiatry.* 46:198-210
- Leach J. (2004). Why people 'freeze' in an emergency: temporal and cognitive constraints on survival responses. *Aviat Space Environ Med.* 75(6):539-542
- Ledoux JE, Iwata J, Cicchetti P, Reis DJ (1988) Different projections of the central amygdaloid nucleus mediate autonomic and behavioral correlates of conditioned fear. *J Neurosci.* 8:2517-2529
- Nunez JF, Ferre P, Escorihuela RM, Tobena A, Fernandez-Teruel A (1996). Effects of postnatal handling of rats on emotional, HPA-axis, and prolactin reactivity to novelty and conflict. *Physiology and Behavior.* 60(5): 1355-1359
- Parsons LM, Gabrieli JD, Phelps EA, Gazzaniga MS (1998). Cerebrally lateralized mental representations of hand shape and movement. *Journal of Neurosci.* 18(16):6539-6548
- Roelofs K, Hagenaars MA, Stins J. (2010). Facing freeze: social threat induces bodily freeze in humans. *Psychol Sci.* 21(11):1575-1581
- Roelofs K, Minelli A, Mars RB, van Peer J, Toni I. (2009). On the neural control of social emotional behavior. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 4(1):50-58
- Roelofs K, Spinhoven P (2007). Trauma and medically unexplained symptoms. Towards an integration of cognitive and neuro-biological accounts. *Clin Psych Rev* 27:798-820
- Sapolsky R (1990). Stress in the wild. *Sci Am.* 262:116-123
- Seckl JR, Holmes MC. (2007). Mechanisms of disease: glucocorticoids, their placental metabolism and fetal 'programming' of adult pathophysiology. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 3(6):479-488
- Spence SA, Crimlisk HL, Cope H, Ron MA, Grasby PM. (2000). Discrete neurophysiological correlates in prefrontal cortex during hysterical and feigned disorder of movement. *Lancet.* 355(9211):1243-1244
- Volman I, Roelofs K, Koch S, Verhagen L, Toni I. (2011a). Anterior prefrontal cortex inhibition impairs control over social emotional actions. *Curr Biol.* 21(20):1766-1770

- Volman I, Toni I, Verhagen L, Roelofs K. (2011b). Endogenous testosterone modulates prefrontal-amygdala connectivity during social emotional behavior. *Cereb Cortex*. 21(10):2282-2290
- von Borries A, Volman I, de Bruijn E, Bulten E, Verkes R, Roelofs K. (under review). Psychopaths lack the automatic avoidance of social threat: relation to instrumental aggression.
- Wiers RW, Eberl C, Rinck M, Becker ES, Lindenmeyer J. (2011). Retraining automatic action tendencies changes alcoholic patients' approach bias for alcohol and improves treatment outcome. *Psychol Sci*. 22(4):490-497
- Yehuda R, Cai G, Golier JA, Sarapas C, Galea S, Ising M, Rein T, Schmeidler J, Müller-Myhsok B, Holsboer F, Buxbaum JD. (2009). Gene expression patterns associated with posttraumatic stress disorder following exposure to the World Trade Center attacks. *Biol Psychiatry*. 66(7):708-711
- Yonkers KA, Bruce SE, Dyck IR, Keller MB (2003). Chronicity, relapse, and illness course of panic disorder, social phobia, and generalized anxiety disorder: findings in men and women from 8 years of follow-up. *Depression and anxiety*. 17, 173-179